

Patent Abstracts of Japan

(4)

PUBLICATION NUMBER : 2003201214  
PUBLICATION DATE : 18-07-03

APPLICATION DATE : 17-07-02  
APPLICATION NUMBER : 2002207952

APPLICANT : SHISEIDO CO LTD;

INVENTOR : OTA MASAHIRO;

INT.CL. : A61K 7/00 A61K 35/78 A61P 43/00

TITLE : MATRIX METALLOPROTEASE ACTIVITY INHIBITOR

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a matrix metalloprotease (MMPs) activity inhibitor which has an excellent antagonistic action against the activity of the MMPs giving a large effect to the ageing of the skin and can prevent the degradation of skin extracellular matrix components (for example, elastin, laminin, proteoglycan, basement membrane components, collagen) deeply related to the ageing of the skin to prevent and improve the ageing of the skin.

SOLUTION: This matrix metalloprotease (MMPs) activity inhibitor contains one or more plants selected from *Woodfordia floribunda*, *Persea americana*, *Rhubarb* sp., *Cassia angustifolia*, *Garcinia mangostana*, *Cinamomum cassia*, *Tamaindus indica*, *Bergenia ciliata*, *luehea divaricata*, *luehea grandiflora*, *luehea ochrophylla*, *luehea paniculata*, *luehea rufescens*, *Arctium lappa*, *Artium minus*, *Anemopaegma arvense*, *Anemopaegma glaucum*, *Erythroxylum vacciniifolium*, *Margaritaria nobilis*, and *Pouteria obtusifolia*, or a solvent extract thereof.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-201214  
(P2003-201214A)

(43) 公開日 平成15年7月18日 (2003.7.18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	M 4 C 0 8 3 N 4 C 0 8 8 R U V

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-207952(P2002-207952)  
(22) 出願日 平成14年7月17日 (2002.7.17)  
(31) 優先権主張番号 特願2001-325606(P2001-325606)  
(32) 優先日 平成13年10月23日 (2001.10.23)  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001959  
株式会社資生堂  
東京都中央区銀座7丁目5番5号  
(72) 発明者 猪股 慎二  
神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株  
式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)  
内  
(74) 代理人 100098800  
弁理士 長谷川 洋子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックスメタロプロテアーゼ活性阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚の老化に大きな影響を与えるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の活性に対し優れた拮抗作用を有し、皮膚の老化に深く関係する皮膚細胞外マトリックス成分 (エラスチン、ラミニン、プロテオグリカン、基底膜成分、コラーゲン等) の分解を防止して、皮膚老化を予防・防止・改善することができる MMPs 活性阻害剤を提供する。

【解決手段】 *Woodfordia floribunda*、アボカド、ダイオウ、ホソバセンナ、マンゴスチン、カシア、タマリンド、*Bergenia ciliata*、ルエヘア属 (*Luehea*) の5種 (*L. divaricata*、*L. grandiflora*、*L. ochrophylla*、*L. paniculata*、*L. rufescens*)、ゴボウ、*Arctium minus*、アネモパエグマ属 (*Anemopaegma*) の2種 (*A. arvense*、*A. glaucum*)、*Erythroxylum vacciniifolium*、*Margaritaria nobilis*、*Pouteria obtusifolia*の中から選ばれる1種または2種以上の植物あるいはその溶媒抽出物を含有する MMPs 活性阻害剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ウッドフォルディア・フロリブンダ (*Woodfordia floribunda* Salisb.)、アボカド (*Persea americana* Mill.)、ダイオウ (*Rheum* sp.)、ホソバセンナ (*Cassia angustifolia* Vahl)、マンゴスチン (*Garcinia mangostana* L.)、カシア (*Cinnamomum cassia* Bl.)、タマリンド (*Tamarindus indica* L.)、ベルゲンニア・シリアタ (*Bergenia ciliata* (Haw.) Sternb.)、ルエヘア・ディバリカタ (*Luehea divaricata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・グランディフロラ (*Luehea grandiflora* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・オクロフィラ (*Luehea ochrophylla* Mart.)、ルエヘア・パニキュラタ (*Luehea paniculata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・ルフエセン (*Luehea rufescens* A. St. Hil.)、ゴボウ (*Arctium lappa* L.)、アークティウム・ミヌス (*Arctium minus*)、アネモパエグマ・アーベンセ (*Anemopaegma arvense* (Vell.))、アネモパエグマ・グラウカム (*Anemopaegma glaucum* Mrt. ex DC.)、エリスロキシラム・バクシノフォリウム (*Erythroxylum vacciniifolium* Mart.)、マルガリタリア・ノビリス (*Margaritaria nobilis* L. f.)、およびポウテリア・オブツシフォリア (*Pouteria obtusifolia* Baehni)の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含むこととなり、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群のいずれかの群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の活性を阻害する、MMPs 活性阻害剤。

【請求項2】 エラスチン分解抑制剤である、請求項1記載のMMPs 活性阻害剤。

【請求項3】 ラミニン分解抑制剤である、請求項1記載のMMPs 活性阻害剤。

【請求項4】 基底膜分解抑制剤である、請求項1記載のMMPs 活性阻害剤。

【請求項5】 プロテオグリカン分解抑制剤である、請求項1記載のMMPs 活性阻害剤。

【請求項6】 ウッドフォルディア・フロリブンダ (*Woodfordia floribunda* Salisb.)、アボカド (*Persea americana* Mill.)、ダイオウ (*Rheum* sp.)、ホソバセンナ (*Cassia angustifolia* Vahl)、マンゴスチン (*Garcinia mangostana* L.)、カシア (*Cinnamomum cassia* Bl.)、タマリンド (*Tamarindus indica* L.)、ルエヘア・ディバリカタ (*Luehea divaricata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・グランディフロラ (*Luehea grandiflora* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・オクロフィラ (*Luehea ochrophylla* Mart.)、ルエヘア・パニキュラタ (*Luehea paniculata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・ルフエセン (*Luehea rufescens* A. St. Hil.)、ゴボウ (*Arctium lappa* L.)、アークティウム・ミヌス (*Arctium minus*)、アネモパエグマ・アーベンセ (*Anemopaegma arvense* (Vell.))、アネモパエグマ・グラウカム (*Anemopaegma glaucum* Mrt. ex DC.)、エリスロキシラム・バクシノフォリウム (*Erythroxylum vacciniifolium* Mart.)、マルガリタリア・ノビリス (*Margaritaria nobilis* L. f.)、およびポウテリア・オブツシフォリア (*Pouteria obtusifolia* Baehni)の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含むこととなり、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群のいずれかの群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の活性を阻害する、MMPs 活性阻害剤。

【請求項7】 コラーゲン分解抑制剤である、請求項6記載のMMPs 活性阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、特定の植物あるいはその溶媒抽出物を含むマトリックスメタロプロテアーゼ活性阻害剤に関する。さらに詳しくは、皮膚の老化に大きな影響を与える特定のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs: Matrix metalloproteinases) の活性に対して優れた拮抗作用を有し、皮膚の老化を効果的に予防・防止・改善することのできるMMPs 活性阻害剤に関する。本発明は、基礎化粧品をはじめ、メイクアップ化粧品、頭髮用化粧品、浴剤などに好適に使用し得るものである。

## 【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 ヒトの皮膚は表皮、真皮、皮下組織の3層に大別され、表皮と真皮は基底膜を介して接している。

【0003】 基底膜では、基底細胞が耐えず分裂を繰り返し、この分裂した基底細胞が順次上方に押し上げられ、表皮の最上層にある角質層を形成している。角質層は美容上の肌の性質とも関わりが極めて深いことから、基底膜の肌への影響もまた大きい。基底膜は細胞外マトリックス (後述) の一種とされ、タイプIVコラーゲン、プロテオグリカン、ラミニン、フィブロネクチン等を含む。

【0004】 真皮は結合組織からなり、細胞外空間はおもに、細胞外マトリックス (ECM: extracellular matrix) と呼ばれる巨大分子の網目構造によって満たされている。細胞外マトリックス (ECM) は、繊維性タンパク質 (コラーゲン、エラスチン等) や、細胞接着性タンパク質 (グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、ラミニン等) からなり、こうした構造により、真皮は皮膚の弾力、張りなどに大きく影響している。

【0005】 従来、皮膚の老化に伴う変化、すなわちしわ、くすみ、きめの消失、弾力性の低下等に、紫外線や更年期にみられる女性ホルモンの低下などが大きく関与していることが知られている。これらの変化をミクロ的にみれば、真皮でのコラーゲン、エラスチン等の細胞外マトリックス成分 (ECM) の減少・変性、さらには基

底膜損傷や表皮肥厚が起こっている。

【0006】近年研究が進み、これらの変化を誘導する因子として、特にマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)の関与が指摘されている。MMPsは、細胞外マトリックスタンパク質を主要な基質とする一群のプロテアーゼの総称名である。MMPsには多くの種類が知られており、構造的、機能的特徴に共通点を有しているものの、それぞれの基質タンパク質が異なっている(宮崎香、他、「生化学」、68巻12号、pp.1791-1807(1996))。

【0007】MMPsは、その構造および機能の面から、通常、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群、コラゲナーゼ群、およびその他(マトリライシン等)に分類されている。

【0008】ゼラチナーゼ群には、MMP-2、MMP-9等が含まれる。これらMMP-2、9は、基底膜成分であるタイプIVコラーゲンやラミニン、真皮マトリックス成分のエラスチン等を分解する酵素として知られている。

【0009】ストロムライシン群には、MMP-3、MMP-10等が含まれる。これらMMP-3、10は、基底膜成分であるプロテオグリカンや、タイプIVコラーゲン、ラミニン、その他フィブロネクチン等を分解する酵素として知られている。

【0010】コラゲナーゼ群には、MMP-1(間質コラゲナーゼ)、MMP-8、MMP-13等が含まれる。中でもMMP-1は、真皮マトリックスの主な構成成分であるタイプI、IIIコラーゲンや、基底膜成分であるプロテオグリカン等を分解する酵素として知られている。MMP-8、MMP-13もタイプIコラーゲン等の分解作用を有する。

【0011】さらに、これら各酵素は、その発現が紫外線の照射により大きく増加し、紫外線による細胞外マトリックス(ECM)の減少変性の原因の1つとなり、皮膚のしわの形成等の大きな要因の1つであると考えられている(V. Koivukangas et al., "Acta Derm Venereol" (Stockh), 74, 279-282(1994); Gary J. Fisher et al., "Nature", 379(25), 335(1996); Gary J. Fisher et al., "The New England Journal of Medicine", 337(20), 1419(1997))。また紫外線の照射以外にも、更年期時の女性ホルモンの急激な減少・欠乏が引き金となり、皮膚中のMMP-2、MMP-9の増加が生じ、紫外線照射の場合と同様に、皮膚のしわ、たるみ等の発生要因となっていることが明らかとなった(特願2001-50839明細書、N. Ochiai et al., "Jpn. J. Dermatol.", 111(3), 532(Abs.)(2001))。このようにMMPs活性の阻害は、種々の細胞外マトリックスを保護し、皮膚の老化を防ぐ上で極めて重要である。

【0012】従来の抗老化薬剤には、繊維芽細胞を活性化し、コラーゲンの産生量を増加させる機構をもったもの

のは多く認められるが、細胞外マトリックス(ECM)に対する各々のMMPsの活性阻害に着目したものは限られている(特開2001-139466公報、特開2001-172157公報、特開2001-192316公報、特開2001-192317公報)。

【0013】したがって本発明は、皮膚の老化と密接に関係するMMPsの活性を確実に阻害することができ、皮膚の老化の予防・防止や改善作用に優れ、かつ安全性の高いMMPs活性阻害剤を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため、広く種々の物質についてそれぞれのMMPs活性阻害作用を検討した結果、特定の植物あるいはその抽出液中に優れたMMPs活性阻害作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0015】すなわち本発明は、ウッドフォルディア・フロリブンダ(*Woodfordia floribunda* Salisb.)、アボカド(*Persea americana* Mill.)、ダイオウ(*Rheum* sp.)、ホソバセンナ(*Cassia angustifolia* Vahl)、マンゴスチン(*Garcinia mangostana* L.)、カシア(*Cinnamomum cassia* Bl.)、タマリンド(*Tamarindus indica* L.)、ベルゲニア・シリヤタ(*Bergenia ciliata* (Haw.) Sternb.)、ルエヘア・ディバリカタ(*Luehea divaricata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・グランディフロラ(*Luehea grandiflora* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・オクロフィラ(*Luehea ochrophylla* Mart.)、ルエヘア・パニキュラタ(*Luehea paniculata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・ルフェセンス(*Luehea rufescens* A. St. Hil.)、ゴボウ(*Arctium lappa* L.)、アークティウム・ミヌス(*Arctium minus*)、アネモパエグマ・アーベンセ(*Anemopaegma arvense* (Vell.))、アネモパエグマ・グラウカム(*Anemopaegma glaucum* Mrt. ex D.C.)、エリスロキシラム・バクシノフォリウム(*Erythroxylum vacciniifolium* Mart.)、マルガリタリア・ノビリス(*Margaritaria nobilis* L. f.)、およびボウテリア・オブツシフォリア(*Pouteria obtusifolia* Baehni)の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有してなり、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群のいずれかの群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)の活性を阻害する、MMPs活性阻害剤に関する。

【0016】また本発明は、エラスチン分解抑制剤、ラミニン分解抑制剤、基底膜分解抑制剤、プロテオグリカン分解抑制剤のいずれかである、上記MMPs活性阻害剤に関する。

【0017】また本発明は、ウッドフォルディア・フロリブンダ(*Woodfordia floribunda* Salisb.)、アボカド(*Persea americana* Mill.)、ダイオウ(*Rheum* sp.)、ホソバセンナ(*Cassia angustifolia* Vahl)、マ

ンゴスチン (*Garcinia mangostana* L.)、カシア (*Cinnamomum cassia* Bl.)、タマリンド (*Tamarindus indica* L.)、ルエヘア・ディバリカタ (*Luehea divaricata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・グランディフロラ (*Luehea grandiflora* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・オクロフィラ (*Luehea ochrophylla* Mart.)、ルエヘア・パニキュラ (*Lueheapaniculata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・ルフエセン (*Luehea rufescens* A. St. Hil.)、ゴボウ (*Arctium lappa* L.)、アーキティウム・ミヌス (*Arctium minus*)、アネモパエグマ・アーベンセ (*Anemopaegma arvense* (Vell.))、アネモパエグマ・グラウカム (*Anemopaegma glaucum* Mart. ex DC.)、エリスロキシラム・バクシノフォリウム (*Erythroxylum vacciniifolium* Mart.)、マルガリタリア・ノビリス (*Margaritaria nobilis* L. f.)、およびポウテリア・オブツシフォリア (*Pouteria obtusifolia* Baehni) の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有してなり、コラゲナーゼ群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の活性を阻害する、MMPs 活性阻害剤に関する。

【0018】また本発明は、コラーゲン分解抑制剤である、上記MMPs 活性阻害剤に関する。

【0019】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳述する。

【0020】本発明に用いられるウッドフォルディア・フロリブンダ (*Woodfordia floribunda* Salisb.) は、ミソハギ科 (Lythraceae) ウッドフォルディア属 (*Woodfordia*) に属する植物種である。熱帯花木として栽培され、花からは赤色染料が採取される。乾燥した花を強壮剤に用いたり、花や根を下痢や月経不順に用いなど、薬用に供される。

【0021】アボカド (*Persea americana* Mill.) は、クスノキ科 (Lauraceae) アボカド属 (*Persea*) に属する植物種である。果肉は脂肪分に富み、タンパク質、ビタミンも多く、生食に供される。葉は利尿薬として用いられる。

【0022】ダイオウ (*Rheum* sp.) は、タデ科 (Polygonaceae) ダイオウ属 (*Rheum*) に属する植物群である。薬用植物としてアジアのステップに約50種が分布し、数種の根茎が大黃として利用される。

【0023】ホソバセンナ (*Cassia angustifolia* Vahl) は、マメ科 (Leguminosae (Fabaceae)) カワラケツメイ属 (*Cassia*) に属する植物種である。葉をセンナ葉と称して緩下剤として便秘に用いる。センナ葉はアントラキノイドである、センノサイドA、B、C、D、クリソフェノール、フラボノイドなどを含む。

【0024】マンゴスチン (*Garcinia mangostana* L.) は、オトギリソウ科 (Guttiferae (Hypericaceae)) フクギ属 (*Garcinia*) に属する植物種である。熱帯地域で栽培される常緑果樹で、果皮部分はタンニンと黄色色素

(マンゴスチン) を含む。乾燥樹皮も黒色染料となる。

【0025】カシア (*Cinnamomum cassia* Bl.) は、クスノキ科クスノキ属 (*Cinnamomum*) に属する植物種で、トンキンニッケイ (東京肉桂)、ケイ (桂) ともいう。枝や幹の皮を桂皮 (ケイヒ) と称し薬用とする。枝、葉を水蒸気蒸留してカシア油 (桂皮油) をつくり、薬用、香料に用いる。

【0026】タマリンド (*Tamarindus indica* L.) は、マメ科タマリンド属 (*Tamarindus*) に属する植物種である。果肉は酸味と甘みがあり、薬用 (食欲増進、下剤) に用いる。

【0027】ベルゲニア・シリアタ (*Bergenia ciliata* (Haw.) Sternb.) は、ユキノシタ科 (Saxifragaceae) ヒマラヤユキノシタ属 (*Bergenia*) に属する植物種である。耐寒性の極めて高い宿根草である。

【0028】ルエヘア・ディバリカタ (*Luehea divaricata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・グランディフロラ (*Luehea grandiflora* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・オクロフィラ (*Luehea ochrophylla* Mart.)、ルエヘア・パニキュラ (*Luehea paniculata* Mart. et Zucc.)、ルエヘア・ルフエセン (*Luehea rufescens* A. St. Hil.) は、いずれもシナノキ科 (Tiliaceae) ルエヘア属 (*Luehea*) に属する植物種である。

【0029】ゴボウ (*Arctium lappa* L.)、アーキティウム・ミヌス (*Arctium minus*) は、いずれもキク科 (Compositae (=Asteraceae)) ゴボウ属 (*Arctium*) に属する植物種である。

【0030】アネモパエグマ・アーベンセ (*Anemopaegma arvense* (Vell.))、アネモパエグマ・グラウカム (*Anemopaegma glaucum* Mart. ex DC.) は、いずれもノウゼンカズラ科 (Bignoniaceae) アネモパエグマ属 (*Anemopaegma*) に属する植物種である。

【0031】エリスロキシラム・バクシノフォリウム (*Erythroxylum vacciniifolium* Mart.) は、コカノキ科 (Erythroxylaceae) コカ属 (*Erythroxylum*) に属する植物種である。

【0032】マルガリタリア・ノビリス (*Margaritaria nobilis* L. f.) は、トウダイグサ科 (Euphorbiaceae) マルガリタリア属 (*Margaritaria*) に属する植物種である。

【0033】ポウテリア・オブツシフォリア (*Pouteria obtusifolia* Baehni) は、アカテツ科 (Sapotaceae) アカテツ属 (*Pouteria*) に属する植物種である。

【0034】本発明に用いられる上記各植物は、種々の薬理活性が知られているが、いずれの植物においても、MMPs 活性阻害作用を有することは今まで知られておらず、今回、本発明者らが初めて見出したものである。

【0035】本発明に用いる各植物は、生のままでも乾燥したものでも使用することができるが、使用性、製剤化等の点から乾燥粉末あるいは溶媒抽出物として用いる

ことが好ましい。

【0036】上記植物の使用部位としては、葉、枝、花、根、果実、果皮、種子、樹皮など、各植物体の任意の部位を用いることができるが、特に下記部位がそれぞれ好ましく用いられる。

【0037】ウッドフォルディア・フロリブンダ (*W. floribunda*) では葉、花を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0038】アボカド (*P. americana*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0039】ダイオウ (*Rheum sp.*) では根を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0040】ホソバセンナ (*C. angustifolia*) では葉を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0041】マンゴスチン (*G. mangostana*) では果皮または樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0042】カシア (*C. cassia*) では果実を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0043】タマリンド (*T. indica*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0044】ベルゲニア・シリアタ (*B. ciliata*) では根茎を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0045】ルエヘア・ディバリカタ (*L. divaricata*)、ルエヘア・グランディフロラ (*L. grandiflora*)、ルエヘア・オクロフィラ (*L. ochrophylla*)、ルエヘア・パニキュラタ (*L. paniculata*)、ルエヘア・ルフエセンス (*L. rufescens*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0046】ゴボウ (*A. lappa*)、アークティウム・ミヌス (*A. minus*) では葉若しくは根を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0047】アネモパエグマ・アーベンセ (*A. arvense*)、アネモパエグマ・グラウカム (*A. glaucum*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0048】エリスロキシラム・バクシノフォリウム (*E. vacciniifolium*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0049】マルガリタリア・ノビリス (*M. nobilis*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0050】ポウテリア・オブツシフォリア (*P. obtusifolia*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0051】上記各植物の抽出物は常法により得ること

ができ、例えば、上記各植物を抽出溶媒とともに浸漬または加熱還流した後、濾過して濃縮して得ることができる。抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であれば任意に用いることができ、例えば、水、メタノール、エタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン等のアルコール類、含水アルコール類、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン等の有機溶媒等を、それぞれ単独あるいは組み合わせる用いることができる。上記溶媒で抽出して得た抽出液をそのまま、あるいは濃縮したエキスを吸着法、例えばイオン交換樹脂を用いて不純物を除去したものや、ポーラスポリマー（例えばアンバーライトXAD-2）のカラムにて吸着させた後、メタノールまたはエタノールで溶出し、濃縮したのも使用することができる。また分配法、例えば水/酢酸エチルで抽出した抽出物等も用いられる。

【0052】上記各植物あるいはその抽出物は、安全性が高く、優れたMMPs活性阻害作用を有し、優れた抗老化作用、特に抗皮膚老化作用を有する。

【0053】本発明では特に、ウッドフォルディア・フロリブンダ (*W. floribunda*)、アボカド (*P. americana*)、ダイオウ (*Rheum sp.*)、ホソバセンナ (*C. angustifolia*)、マンゴスチン (*G. mangostana*)、カシア (*C. cassia*)、タマリンド (*T. indica*)、ベルゲニア・シリアタ (*B. ciliata*)、ルエヘア・ディバリカタ (*L. divaricata*)、ルエヘア・グランディフロラ (*L. grandiflora*)、ルエヘア・オクロフィラ (*L. ochrophylla*)、ルエヘア・パニキュラタ (*L. paniculata*)、ルエヘア・ルフエセンス (*L. rufescens*)、ゴボウ (*A. lappa*)、アークティウム・ミヌス (*A. minus*)、アネモパエグマ・アーベンセ (*A. arvense*)、アネモパエグマ・グラウカム (*A. glaucum*)、エリスロキシラム・バクシノフォリウム (*E. vacciniifolium*)、マルガリタリア・ノビリス (*M. nobilis*)、およびポウテリア・オブツシフォリア (*P. obtusifolia*) の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物はすべて、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群のいずれの群に属するMMPsに対しても優れたMMPs拮抗作用、活性阻害作用を有する。

【0054】ゼラチナーゼ群に属するMMPsの活性阻害剤としては、エラスチン分解抑制剤、ラミニン分解抑制剤、および基底膜分解抑制剤としての適用が例示的に挙げられる。

【0055】ストロムライシン群に属するMMPsの活性阻害剤としては、プロテオグリカン分解抑制剤、ラミニン分解抑制剤としての適用が例示的に挙げられる。

【0056】また本発明では、上記した植物のうち、ベルゲニア・シリアタ (*B. ciliata*) 以外の植物、すなわちウッドフォルディア・フロリブンダ (*W. floribunda*)、アボカド (*P. americana*)、ダイオウ (*Rheum sp.*)

p.)、ホソバセンナ (*C. angustifolia*)、マンゴスチン (*G. mangostana*)、カシア (*C. cassia*)、タマリンド (*T. indica*)、ルエヘア・ディバリカタ (*L. divaricata*)、ルエヘア・グランディフロラ (*L. grandiflora*)、ルエヘア・オクロフィラ (*L. ochrophylla*)、ルエヘア・パニキュラ (*L. paniculata*)、ルエヘア・ルフセンス (*L. rufescens*)、ゴボウ (*A. lappa*)、アークティウム・ミヌス (*A. minus*)、アネモパエグマ・アーベンセ (*A. arvense*)、アネモパエグマ・グラウカム (*A. glaucum*)、エリスロキシラム・バクシノフォリウム (*E. vacciniifolium*)、マルガリタリア・ノビリス (*M. nobilis*)、およびボウテリア・オブツシフォリア (*P. obtusifolia*) の中から選ばれる1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物においては、さらにコラゲナーゼ群に属するMMPsの活性も効果的に阻害することができる。

【0057】コラゲナーゼ群に属するMMPsの活性阻害剤としては、コラゲン分解抑制剤としての適用が例示的に挙げられる。

【0058】また、本発明の上記いずれのMMPs活性阻害剤にあっても、しわの予防・防止と改善を目的とした抗しわ剤としても適用が可能である。

【0059】なお、本発明において「MMPs活性阻害剤」は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 活性に対し拮抗作用を有する製剤を広く意味する。

【0060】本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、抗老化化粧料・皮膚外用剤等として用いることを好適とし、その場合、上記各植物あるいはその抽出物の配合量は、組成物全量中、乾燥質量 (固形分質量) として0.0001~20質量%が好ましく、特に0.0001~10質量%である。0.0001質量%未満では本願発明効果が十分に発揮され難く、一方、20質量%を超えて配合してもさほど大きな効果の向上は認められず、また製剤化が難しくなるので好ましくない。

【0061】本発明のMMPs活性阻害剤を、例えば抗老化化粧料に用いる場合、上記必須成分以外に、本発明の効果を損わない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができ

る。

【0062】さらに、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ベラバミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリン、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等のビタミンA誘導体類なども適宜配合することができ

る。  
【0063】本発明は、その剤型が特に限定されるものでなく、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等、任意の剤型が適用される。

【0064】またその使用形態も任意であり、例えば化粧水、乳液、クリーム、パック等のフェーシャル化粧料やファンデーションの他、メーキャップ化粧料、毛髪用化粧料、芳香化粧料、浴用剤等に用いることができるが、これら例示に限定されるものでないことはもちろんである。

【0065】

【実施例】次に、実施例によって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例によってなんら限定されるものではない。

【0066】実施例に先立ち、本発明に用いられる各植物抽出物のMMP-9、MMP-3およびMMP-1活性阻害効果について、試験方法と評価方法について説明する。

【0067】[試験方法および評価方法]

1. 試料の調製

【0068】(1) 植物抽出物

表1に示すように、各植物をそれぞれ室温で1週間メタノールに浸漬し、抽出液を得た。この抽出液を濃縮して各植物抽出物 (メタノール抽出物) を得た。

【0069】

【表1】

植 物 名	部 位	植物使用 量 (g)	溶媒 (メタノール) 量 (mL)	植物抽出物 収量 (g)
ウッドフォルディア・フロリブンダ (Woodfordia floribunda)	葉/花	200	550	33.25
アボカド (Persea americana)	樹皮	200	1000	6.02
ダイオウ (Rheum sp.)	根	200	1000	43.32
ホソバセンナ (Cassia angustifolia)	葉	200	1000	12.20
マンゴスチン (Garcinia mangostana)	果皮	200	450	1.52
マンゴスチン (Garcinia mangostana)	樹皮	200	500	3.01
カシア (Cinnamomum cassia)	果実	200	800	6.01
タマリンド (Tamarindus indica)	樹皮	200	400	0.28
ベルゲニア・シリアタ (Bergenia ciliata)	根茎	200	450	44.79
ルエヘア・ディバリカタ (Luehea divaricata)	樹皮	30	150	1.52
ルエヘア・グランディフロラ (Luehea grandiflora)	樹皮	30	150	1.32
ルエヘア・オクロフィラ (Luehea ochrophylla)	樹皮	30	150	1.27
ルエヘア・パニキュラタ (Luehea paniculata)	樹皮	30	150	1.43
ルエヘア・ルフエセンス (Luehea rufescens)	樹皮	30	150	1.46
ゴボウ (Arctium lappa)	葉	10	100	0.285
アークティウム・ミヌス (Arctium minus)	葉	10	100	0.232
アネモパエグマ・アーベンセ (Anemopaegma arvense)	樹皮	30	150	1.64
アネモパエグマ・グラウカム (Anemopaegma glaucum)	樹皮	30	150	1.32
エリスロキシラム・バクシノフォリウム (Erythroxylum vacciniifolium)	樹皮	30	150	1.52
マルガリタリア・ノビリス (Margaritaria nobilis)	樹皮	30	150	1.42
ポウテリア・オブツシフォリア (Pouteria obtusifolia)	樹皮	30	150	1.37

【0070】上記植物抽出物をジメチルスルホキシド (DMSO) に濃度2質量%となるよう溶解して、植物抽出物含有溶液とした。

【0071】この植物抽出物含有溶液をそれぞれ、測定用緩衝液 (0.4M NaCl、10mM CaCl<sub>2</sub> を含むpH7.4の0.1Mトリス) で希釈して、表2～5に示すように濃度を調整し、これを試料溶液として用い、以下の実験を行った。

## 【0072】2. MMPs活性阻害効果試験

### (1) MMP-9活性阻害率

ゼラチナーゼ群に属する酵素としてMMP-9を用いて、その活性阻害率を測定した。測定は以下のように行った。

【0073】すなわち、0.2質量%ゼラチンを含むSDS-ポリアクリルアミドゲル (10%T) を作製し、全レーンにヒト細胞由来のMMP-9溶液を一定量アプライし、電気泳動を行った。泳動後のゲルを2.5質量%「TritonX-100」で洗浄し、さらにインキュベシ

ョン用緩衝液 (0.01mM ZnSO<sub>4</sub>、5mM CaCl<sub>2</sub>を含むpH8.0の50mMトリス) で十分にSDSを除いた。ゲルを短冊状に切断し、各切断ゲルを、試料を所定濃度添加したインキュベーション用緩衝液に浸して、37℃で一晩インキュベートした。

【0074】インキュベーション後、ゲルをクマシーブリリアントブルー染色し、脱色後に現れるバンドの太さをイメージアナライザー (バイオラ社製「Fluor-S Multi Imager」) で定量化した。

【0075】そして、植物抽出物を含まない反応系 (コントロール、DMSO) でのバンドの値に対する、植物抽出物を含んだ系 (上記試料溶液) でのバンドの減少値を求め、MMP-9活性阻害率 (%) を算出した。結果を表2～3に示す、また参考例として、MMPs活性阻害作用がよく知られている物質であるエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) についても、上記と同様の試験を行った。結果を併せて表3に示す。

### 【0076】(2) MMP-1、3



測定にはヤガイ製のストロメリシン-1、I型コラゲナーゼの測定キットを用いた。MMPとしてヒト細胞由来の各酵素を用いた。すなわち、ストロムライシン群に属する酵素としてMMP-3を、コラゲナーゼ群に属する酵素としてMMP-1を、それぞれ用いた（いずれもヤガイ製）。

【0077】上記試料溶液50 $\mu$ lと一定量の酵素（0.4単位/ml）を含んだ酵素溶液100 $\mu$ l、そして蛍光標識基質溶液（1mg/ml）50 $\mu$ lを合わせ、一定時間（2～4時間）、42℃でインキュベートした後、エタノール溶液を添加して酵素反応停止後、遠心分離により未反応の基質を沈殿させ、上清に残った分解した基質の蛍光強度を測定し、基質の分解率を求め

た。

【0078】そして、植物抽出物を含まない反応系（コントロール。DMSO）での基質分解率に対する、植物抽出物を含んだ系（上記試料溶液）での分解率の割合より、植物抽出物の各酵素活性阻害率を求めた。結果を表4、5に示す。

【0079】また参考例として、MMPs活性阻害作用がよく知られている物質であるエチレンジアミン四酢酸（EDTA）についても、上記と同様の試験を行った。結果を併せて表4、5に示す。

【0080】

【表2】

試料	試料溶液濃度（質量%）	酵素	MMPs活性阻害率（%）
ウッドフォルディア・フロリブندا ( <i>Woodfordia floribunda</i> )	0.0005	MMP-9	25
ウッドフォルディア・フロリブندا ( <i>Woodfordia floribunda</i> )	0.005	MMP-9	65
アボカド ( <i>Persea americana</i> )	0.0005	MMP-9	65
アボカド ( <i>Persea americana</i> )	0.005	MMP-9	96
ダイオウ ( <i>Rheum sp.</i> )	0.0005	MMP-9	45
ダイオウ ( <i>Rheum sp.</i> )	0.005	MMP-9	68
ホソバセンナ ( <i>Cassia angustifolia</i> )	0.0005	MMP-9	41
ホソバセンナ ( <i>Cassia angustifolia</i> )	0.005	MMP-9	72
マンゴスチン ( <i>Garcinia mangostana</i> ) (果皮)	0.0005	MMP-9	68
マンゴスチン ( <i>Garcinia mangostana</i> ) (果皮)	0.005	MMP-9	98
マンゴスチン ( <i>Garcinia mangostana</i> ) (樹皮)	0.0005	MMP-9	71
マンゴスチン ( <i>Garcinia mangostana</i> ) (樹皮)	0.005	MMP-9	100
カシア ( <i>Cinnamomum cassia</i> )	0.0005	MMP-9	43
カシア ( <i>Cinnamomum cassia</i> )	0.005	MMP-9	58
タマリンド ( <i>Tamarindus indica</i> )	0.0005	MMP-9	52
タマリンド ( <i>Tamarindus indica</i> )	0.005	MMP-9	100
ベルゲニア・シリアタ ( <i>Bergenia ciliata</i> )	0.0005	MMP-9	25
ベルゲニア・シリアタ ( <i>Bergenia ciliata</i> )	0.005	MMP-9	60

【0081】

【表3】

(- 表 2 の 続 き)

試 料	試料溶液濃 度 (質量%)	酵素	NMPs 活性阻 害率 (%)
ルエヘア・ディバリカタ ( <i>Luehea divaricata</i> )	0.0005	NMP-9	68
ルエヘア・グランディフロラ ( <i>Luehea grandiflora</i> )	0.0005	NMP-9	62
ルエヘア・オクロフィラ ( <i>Luehea ochrophylla</i> )	0.0005	NMP-9	65
ルエヘア・パニキュラタ ( <i>Luehea paniculata</i> )	0.0005	NMP-9	60
ルエヘア・ルフエセンス ( <i>Luehea rufescens</i> )	0.0005	NMP-9	61
ゴボウ ( <i>Arctium lappa</i> )	0.0005	NMP-9	68
アークティウム・ミヌス ( <i>Arctium minus</i> )	0.0005	NMP-9	62
アネモパエグマ・アーベンセ ( <i>Anemopaegma arvense</i> )	0.0005	NMP-9	65
アネモパエグマ・グラウカム ( <i>Anemopaegma glaucum</i> )	0.0005	NMP-9	58
エリスロキシラム・バクシノフォリウム ( <i>Erythroxylum vacciniifolium</i> )	0.0005	NMP-9	62
マルガリタリア・ノビリス ( <i>Margaritaria nobilis</i> )	0.0005	NMP-9	55
ポウテリア・オブツシフォリア ( <i>Pouteria obtusifolia</i> )	0.0005	NMP-9	51
EDTA	0.005	NMP-9	0
EDTA	0.05	NMP-9	85

【0082】

【表4】

試料	試料溶液濃度 (質量%)	酵素	MMPs 活性阻害率 (%)
ウッドフォルディア・フロリブンダ (Woodfordia floribunda)	0.001	MMP-3	10
アボカド (Persea americana)	0.001	MMP-3	35
ダイオウ (Rheum sp.)	0.001	MMP-3	15
ホソバセンナ (Cassia angustifolia)	0.001	MMP-3	11
マンゴスチン (Garcinia mangostana) (果皮)	0.001	MMP-3	55
マンゴスチン (Garcinia mangostana) (樹皮)	0.001	MMP-3	58
カシア (Ginnamosum cassia)	0.001	MMP-3	20
タマリンド (Tamarindus indica)	0.001	MMP-3	32
ベルゲニア・シリカタ (Bergenia ciliata)	0.001	MMP-3	28
ルエヘア・ディバリカタ (Luehea divaricata)	0.0005	MMP-3	49
ルエヘア・グランディフロラ (Luehea grandiflora)	0.0005	MMP-3	53
ルエヘア・オクロフィラ (Luehea ochrophylla)	0.0005	MMP-3	50
ルエヘア・パニキュラタ (Luehea paniculata)	0.0005	MMP-3	47
ルエヘア・ルフエセンス (Luehea rufescens)	0.0005	MMP-3	45
ゴボウ (Arctium lappa)	0.0005	MMP-3	49
アークティウム・ミヌス (Arctium minus)	0.0005	MMP-3	45
アネモパエグマ・アーベンセ (Anemopaegma arvense)	0.0005	MMP-3	49
アネモパエグマ・グラウカム (Anemopaegma glaucum)	0.0005	MMP-3	45
エリスロキシラム・バクシノフォリウム (Erythroxylum vacciniifolium)	0.0005	MMP-3	55
マルガリタリア・ノビリス (Margaritaria nobilis)	0.0005	MMP-3	51
ポウテリア・オブツシフォリア (Pouteria obtusifolia)	0.0005	MMP-3	47
EDTA	0.005	MMP-3	0
EDTA	0.05	MMP-3	80

【0083】

【表5】

試 料	試料溶液濃度 (質量%)	酵素	MMPs 活性阻害率 (%)
ウッドフォルディア・フロリブンダ (Woodfordia floribunda)	0.001	MMP-1	20
アボカド (Persea americana)	0.001	MMP-1	45
ダイオウ (Rheum sp.)	0.001	MMP-1	39
ボンバセンナ (Cassia angustifolia)	0.001	MMP-1	40
マンゴスチン (Garcinia mangostana) (果皮)	0.001	MMP-1	50
マンゴスチン (Garcinia mangostana) (樹皮)	0.001	MMP-1	55
カシア (Cinnamomum cassia)	0.001	MMP-1	20
タマリンド (Tamarindus indica)	0.001	MMP-1	89
ルエヘア・ディバリカタ (Luehea diversicata)	0.001	MMP-1	55
ルエヘア・グランディフロラ (Luehea grandiflora)	0.001	MMP-1	52
ルエヘア・オクロフィラ (Luehea ochrophylla)	0.001	MMP-1	49
ルエヘア・パニキュラタ (Luehea paniculata)	0.001	MMP-1	51
ルエヘア・ルフエセンス (Luehea rufescens)	0.001	MMP-1	48
ゴボウ (Arctium lappa)	0.001	MMP-1	51
アークティウム・ミヌス (Arctium minus)	0.001	MMP-1	48
アネモパエグマ・アーベンセ (Anemopaegna arvense)	0.001	MMP-1	51
アネモパエグマ・グラウカム (Anemopaegna glaucum)	0.001	MMP-1	55
エリスロキシラム・バクシノフォリウム (Erythroxylum vacciniifolium)	0.001	MMP-1	49
マルガリタリア・ノビリス (Margaritaria nobilis)	0.001	MMP-1	47
ポウテリア・オブツシフォリア (Pouteria obtusifolia)	0.001	MMP-1	50
EDTA	0.005	MMP-1	0
EDTA	0.05	MMP-1	91

【0084】表2～5から明らかなように、本発明に用いられる各植物抽出物のMMP-9、MMP-3、MMP-1活性阻害効果は、EDTAのMMP-9、MMP-3、MMP-1活性阻害効果に比べ極めて優れたものであった。したがって、これらの植物あるいはその抽出

物を用いて、しわ、たるみなどの皮膚の老化を効果的に予防・防止・改善することができる。

【0085】以下に、さらに本発明の処方例を実施例として挙げる。

【0086】

(実施例1) クリーム

(配 合 成 分)

(質量%)

- |                                 |      |
|---------------------------------|------|
| (1) ステアリン酸                      | 5.0  |
| (2) ステアリルアルコール                  | 4.0  |
| (3) イソプロピルミリステート                | 18.0 |
| (4) グリセリンモノステアリン酸エステル           | 3.0  |
| (5) プロピレングリコール                  | 10.0 |
| (6) Woodfordia floribunda 抽出物   | 0.01 |
| (50% 1, 3-ブチレングリコール抽出液。濃度2.01%) |      |
| (7) 苛性カリ                        | 0.2  |
| (8) 亜硫酸水素ナトリウム                  | 0.01 |
| (9) 防腐剤                         | 適 量  |
| (10) 香料                         | 適 量  |

## (11) イオン交換水

(製法) (11) に (5) ~ (7) を加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (4)、(8) ~ (10) を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わって

残余

からしばらくその温度に保ち、反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0087】

## (実施例2) クリーム

## (配 合 成 分)

(質量%)

(1) ステアリン酸	2.0
(2) ステアリルアルコール	7.0
(3) 水添ラノリン	2.0
(4) スクワラン	5.0
(5) 2-オクチルドデシルアルコール	6.0
(6) ポリオキシエチレン(25モル)	
セチルアルコールエーテル	3.0
(7) グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
(8) プロピレングリコール	5.0
(9) <i>Garcinia mangostana</i> (樹皮) 抽出物	0.05
(エタノール抽出。固形分)	
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03
(11) エチルパラベン	0.3
(12) 香料	適 量
(13) イオン交換水	残 余

(製法) (13) に (8) を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (7)、(9) ~ (12) を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に

油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0088】

## (実施例3) クリーム

## (配 合 成 分)

(質量%)

(1) 固形パラフィン	5.0
(2) ミツロウ	10.0
(3) ワセリン	15.0
(4) 流動パラフィン	41.0
(5) グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
(6) ポリオキシエチレン(20モル)	
ソルビタンモノラウリル酸エステル	2.0
(7) 石鹸粉末	0.1
(8) 硼砂	0.2
(9) <i>Rheum sp.</i> 抽出物(アセトン抽出。固形分)	0.05
(10) <i>Cassia angustifolia</i> 抽出物	0.05
(エタノール抽出液。濃度5.0%)	
(11) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03
(12) エチルパラベン	0.3
(13) 香料	適 量
(14) イオン交換水	残 余

(製法) (14) に (7)、(8) を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (6)、(9) ~ (14) を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかき混ぜながら徐々に加え反応を行う。反

応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0089】

## (実施例4) 乳液

## (配 合 成 分)

(質量%)

(1) ステアリン酸	2.5
------------	-----

(2) セチルアルコール	1.5
(3) ワセリン	5.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) ポリオキシエチレン (10モル) モノオレイン酸エステル	2.0
(6) ポリエチレングリコール1500	3.0
(7) トリエタノールアミン	1.0
(8) カルボキシビニルポリマー (「カーボボール941」、B.F.Goodrich社)	0.05
(9) <i>Garcinia mangostana</i> (果皮) 抽出物 (酢酸エチルエステル抽出。固形分)	0.01
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(11) エチルパラベン	0.3
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

(製法) 少量の(13)に(8)を溶解する(A相)。一方、残りの(13)に(6)、(7)を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。(1)～(5)、(9)～(12)を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油

相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0090】

(実施例5) 乳液

(配 合 成 分)	(質量%)
(1) マイクロクリスタリンワックス	1.0
(2) ミツロウ	2.0
(3) ラノリン	20.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) スクワラン	5.0
(6) ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
(7) ポリオキシエチレン (20モル) ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0
(8) プロピレングリコール	7.0
(9) <i>Cinnamomum cassia</i> 抽出物 (アセトン抽出。固形分)	1.0
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(11) エチルパラベン	0.3
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

(製法) (13)に(8)を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1)～(7)、(9)～(12)を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかき混ぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサー

で均一に乳化する。乳化後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0091】

(実施例6) ゼリー

(配 合 成 分)	(質量%)
(1) 95%エチルアルコール	10.0
(2) ジプロピレングリコール	15.0
(3) ポリオキシエチレン (50モル) オレイルアルコールエーテル	2.0
(4) カルボキシビニルポリマー (「カーボボール940」、B.F.Goodrich社)	1.0
(5) 苛性ソーダ	0.15
(6) L-アルギニン	0.1
(7) <i>Tamarindus indica</i> 抽出物	7.0

(50%エタノール抽出液。濃度2.01%)

(8) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン

スルホン酸ナトリウム 0.05

(9) エチレンジアミンテトラアセテート・3Na・2水 0.05

(10) メチルパラベン 0.2

(11) 香料 適量

(12) イオン交換水 残余

(製法) (12)に(4)を均一に溶解する(水相)。 えた後、(5)、(6)で中和させ増粘する。

一方、(1)に(7)、(3)を溶解し、これを水相に 【0092】

添加する。次いでここに(2)、(8)~(11)を加

(実施例7) 美容液

(配合成分)

(質量%)

(A相)

エチルアルコール(95%) 10.0

ポリオキシエチレン(20モル)オクチルドデカノール 1.0

パントテニールエチルエーテル 0.1

Bergenia ciliata抽出物(メタノール抽出。固形分) 1.5

メチルパラベン 0.15

(B相)

水酸化カリウム 0.1

(C相)

グリセリン 5.0

ジプロピレングリコール 10.0

亜硫酸水素ナトリウム 0.03

カルボキシビニルポリマー 0.2

(「カーボボール940」、B.F.Goodrich社)

精製水 残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA 充填する。

相を加えて可溶化する。次いでB相を加えた後、容器に 【0093】

(実施例8) パック

(配合成分)

(質量%)

(A相)

ジプロピレングリコール 5.0

ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油 5.0

(B相)

Garcinia mangostana(樹皮)抽出物(メタノール抽出。固形分) 0.01

オリーブ油 5.0

酢酸トコフェロール 0.2

エチルパラベン 0.2

香料 0.2

(C相)

亜硫酸水素ナトリウム 0.03

ポリビニルアルコール(ケン化度90、重合度2,000) 13.0

エタノール 7.0

精製水 残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A えた後、容器に充填する。

相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加え 【0094】

(実施例9) 固形ファンデーション

(配合成分)

(質量%)

(1) タルク 43.1

(2) カオリン	15.0
(3) セリサイト	10.0
(4) 亜鉛華	7.0
(5) 二酸化チタン	3.8
(6) 黄色酸化鉄	2.9
(7) 黒色酸化鉄	0.2
(8) スクラン	8.0
(9) イソステアリン酸	4.0
(10) モノオレイン酸POEソルビタン	3.0
(11) オクタン酸イソセチル	2.0
(12) Persea americana抽出物 (エタノール抽出液。濃度1.5%)	1.0
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

(製法) (1)～(7)の粉末成分をブレンダーで十分に充填、成型する。  
混合し、これに(8)～(11)の油性成分、(1) 【0095】  
2)、(13)、(14)を加えよく混練した後、容器

(実施例10) 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(配 合 成 分)	(質量%)
(粉体部)	
二酸化チタン	10.3
セリサイト	5.4
カオリン	3.0
黄色酸化鉄	0.8
ベンガラ	0.3
黒色酸化鉄	0.2
(油相)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
(水相)	
精製水	51.0
1,3-ブチレングリコール	4.5
Garcinia mangostana (樹皮) 抽出物 (エタノール抽出液。濃度1.05%)	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部  
を添加してホモミキサー処理する。さらに加熱混合した  
油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香  
料を添加し、室温まで冷却する。  
【0096】

(実施例11) クリーム

(配 合 成 分)	(質量%)
(1) ステアリン酸	5.0
(2) ステアリルアルコール	4.0
(3) イソプロピルミリステート	18.0
(4) グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0
(5) プロピレングリコール	10.0
(6) Luehea divaricata抽出物 (50% 1,3-ブチレングリコール抽出液。濃度2.0%)	0.01
(7) 苛性カリ	0.2



(8) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(9) 防腐剤	適量
(10) 香料	適量
(11) イオン交換水	残余

(製法) (11) に (5) ~ (7) を加え溶解し、加熱して 70℃ に保つ (水相)。一方、(1) ~ (4)、(8) ~ (10) を混合し加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わって

からしばらくその温度に保ち、反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかき混ぜながら 30℃ まで冷却する。

【0097】

(実施例 12) クリーム

(配合成分)

(質量%)

(1) ステアリン酸	2.0
(2) ステアリルアルコール	7.0
(3) 水添ラノリン	2.0
(4) スクワラン	5.0
(5) 2-オクチルドデシルアルコール	6.0
(6) ポリオキシエチレン (25 モル)	
セチルアルコールエーテル	3.0
(7) グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
(8) プロピレングリコール	5.0
(9) Luehea grandiflora 抽出物 (イソノール抽出。固形分)	0.05
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03
(11) エチルパラベン	0.3
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

(製法) (13) に (8) を加え、加熱して 70℃ に保つ (水相)。一方、(1) ~ (7)、(9) ~ (12) を混合し、加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。水相に

油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかき混ぜながら 30℃ まで冷却する。

【0098】

(実施例 13) クリーム

(配合成分)

(質量%)

(1) 固形パラフィン	5.0
(2) ミツロウ	10.0
(3) ワセリン	15.0
(4) 流動パラフィン	41.0
(5) グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
(6) ポリオキシエチレン (20 モル)	
ソルビタンモノラウリル酸エステル	2.0
(7) 石鹸粉末	0.1
(8) 硼砂	0.2
(9) Luehea ochrophylla 抽出物 (アセトン抽出。固形分)	0.05
(10) Luehea paniculata 抽出物 (エタノール抽出。固形分)	0.05
(11) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03
(12) エチルパラベン	0.3
(13) 香料	適量
(14) イオン交換水	残余

(製法) (14) に (7)、(8) を加え、加熱して 70℃ に保つ (水相)。一方、(1) ~ (6)、(9) ~ (14) を混合し加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。水相に油相をかき混ぜながら徐々に加え反応を行う。反

応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら 30℃ まで冷却する。

【0099】

(実施例 14) 乳液

(配合成分)

(質量%)

(1) ステアリン酸	2.5
(2) セチルアルコール	1.5
(3) ワセリン	5.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) ポリオキシエチレン (10モル) モノオレイン酸エステル	2.0
(6) ポリエチレングリコール1500	3.0
(7) トリエタノールアミン	1.0
(8) カルボキシビニルポリマー	0.05
(「カーボポール941」、B.F.Goodrich社)	
(9) Luehea rufescens抽出物 (酢酸エチル抽出。固形分)	0.01
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(11) エチルパラベン	0.3
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残 余

(製法) 少量の(13)に(8)を溶解する(A相)。一方、残りの(13)に(6)、(7)を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。(1)～(5)、(9)～(12)を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油

相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0100】

(実施例15) 乳液

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) マイクロクリスタリンワックス	1.0
(2) ミツロウ	2.0
(3) ラノリン	20.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) スクワラン	5.0
(6) ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
(7) ポリオキシエチレン (20モル) ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0
(8) プロピレングリコール	7.0
(9) Arctium lappa抽出物 (アセトン抽出。固形分)	1.0
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(11) エチルパラベン	0.3
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残 余

(製法) (13)に(8)を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1)～(7)、(9)～(12)を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかき混ぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサー

で均一に乳化する。乳化後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0101】

(実施例16) ゼリー

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) 95%エチルアルコール	10.0
(2) ジプロピレングリコール	15.0
(3) ポリオキシエチレン (50モル) オレイルアルコールエーテル	2.0
(4) カルボキシビニルポリマー	1.0
(「カーボポール940」、B.F.Goodrich社)	
(5) 苛性ソーダ	0.15
(6) L-アルギニン	0.1
(7) Arctium minus抽出物 (50%エタノール抽出液。濃度1.5%)	7.0

## ( 8 ) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン

スルホン酸ナトリウム 0.05

( 9 ) エチレンジアミンテトラアセテート・3Na・2水 0.05

( 10 ) メチルパラベン 0.2

( 11 ) 香料 適量

( 12 ) イオン交換水 残余

( 製法 ) ( 12 ) に ( 4 ) を均一に溶解する ( 水相 ) 。 えた後、( 5 ) 、( 6 ) で中和させ増粘する。  
 一方、( 1 ) に ( 7 ) 、( 3 ) を溶解し、これを水相に 【 0102 】  
 添加する。次いでここに ( 2 ) 、( 8 ) ~ ( 11 ) を加

## ( 実施例 17 ) 美容液

( 配 合 成 分 ) ( 質量% )

## ( A 相 )

エチルアルコール ( 95% ) 10.0

ポリオキシエチレン ( 20 モル ) オクチルドデカノール 1.0

パントテンールエチルエーテル 0.1

Anemopaegma arvense 抽出物 ( メタノール抽出。固形分 ) 1.5

メチルパラベン 0.15

## ( B 相 )

水酸化カリウム 0.1

## ( C 相 )

グリセリン 5.0

ジプロピレングリコール 10.0

亜硫酸水素ナトリウム 0.03

カルボキシビニルポリマー 0.2

( 「カーボボール940」、B.F.Goodrich 社 )

精製水 残余

( 製法 ) A 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、C 相に A 充填する。  
 相を加えて可溶化する。次いで B 相を加えた後、容器に 【 0103 】

## ( 実施例 18 ) パック

( 配 合 成 分 ) ( 質量% )

## ( A 相 )

ジプロピレングリコール 5.0

ポリオキシエチレン ( 60 モル ) 硬化ヒマシ油 5.0

## ( B 相 )

Anemopaegma glaucum 抽出物 ( メタノール抽出。固形分 ) 0.01

オリーブ油 5.0

酢酸トコフェロール 0.2

エチルパラベン 0.2

香料 0.2

## ( C 相 )

亜硫酸水素ナトリウム 0.03

ポリビニルアルコール ( ケン化度 90、重合度 2,000 ) 13.0

エタノール 7.0

精製水 残余

( 製法 ) A 相、B 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、A した後、容器に充填する。  
 相に B 相を加えて可溶化する。次いでこれを C 相に加え 【 0104 】

## ( 実施例 19 ) 固形ファンデーション

( 配 合 成 分 ) ( 質量% )

( 1 ) タルク 43.1

( 2 ) カオリン 15.0

(3) セリサイト	10.0
(4) 亜鉛華	7.0
(5) 二酸化チタン	3.8
(6) 黄色酸化鉄	2.9
(7) 黒色酸化鉄	0.2
(8) スクワラン	8.0
(9) イソステアリン酸	4.0
(10) モノオレイン酸POEソルビタン	3.0
(11) オクタン酸イソセチル	2.0
(12) Erythroxylum vacciniifolium抽出物 (エタノール抽出液。濃度2.0%)	1.0
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

(製法) (1)～(7)の粉末成分をブレンダーで十分に混合し、これに(8)～(11)の油性成分、(12)の抽出物、(13)、(14)を加えよく混練した後、容器

に充填、成型する。  
【0105】

(実施例20) 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(配合成分)	(質量%)
(粉体部)	
二酸化チタン	10.3
セリサイト	5.4
カオリン	3.0
黄色酸化鉄	0.8
ベンガラ	0.3
黒色酸化鉄	0.2
(油相)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
(水相)	
精製水	51.0
1,3-ブチレングリコール	4.5
Margaritaria nobilis抽出物(エタノール抽出。固形分)	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。さらに加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加し、室温まで冷却する。

【0106】上記実施例1～20の化粧品はいずれもMMPs活性阻害作用に優れる。

【0107】

【発明の効果】以上に説明したように、本発明のMMP

s活性阻害剤は、優れたMMPs活性阻害効果を有し、皮膚の老化に深く関係する皮膚細胞外マトリックス成分(例えば、エラスチン、ラミニン、プロテオグリカン、基底膜成分、コラーゲン等)の分解を防止して、繊維を保持し、皮膚の老化を予防・防止・改善し、弾力のある、しわやたるみのない、若々しい肌の状態を維持することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

キーワード(参考)

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

C

E

J

L

T

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 43/00

1 1 1

(72)発明者 海堀 健一

神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株  
式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)

内

(72)発明者 小林 孝次

神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株  
式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)

内

(72)発明者 大田 正弘

神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株  
式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)

内

Fターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AA122 AB032

AB212 AB232 AB242 AB272

AB352 AB432 AB442 AC012

AC022 AC072 AC102 AC122

AC182 AC242 AC352 AC392

AC442 AC482 AC542 AC562

AC582 AC642 AC782 AD042

AD092 AD162 AD172 AD512

AD662 CC03 CC07 CC11

CC12 CC25 CC31 DD23 DD27

DD31 DD41 EE12 FF05

4C088 AB12 AB26 AB33 AB43 AB46

AB59 AB66 AC03 AC04 AC05

AC06 AC11 AC13 BA09 BA10

NA14 ZA89 ZC20